

Etiología y perfil de susceptibilidad antimicrobiana en sepsis neonatal
Etiology and antimicrobial susceptibility profile in neonatal sepsis

<https://doi.org/10.37135/ee.04.13.02>

Autores:

Leonela Lissette Zamora Paucar¹ - <https://orcid.org/0000-0003-1581-5889>

Ana Carolina González Romero² - <https://orcid.org/0000-0002-4899-6076>

Rosa Elisa Cruz Tenempaguay² - <https://orcid.org/0000-0002-3347-3651>

María del Carmen Córdovez Martínez² - <https://orcid.org/0000-0001-7155-8499>

¹Clínica Tungurahua, Ambato-Ecuador.

²Universidad Nacional del Chimborazo-Riobamba, Ecuador.

Autor de correspondencia: Ana Carolina González Romero. Universidad Nacional de Chimborazo, Ave. Antonio José de Sucre Km 1 ½ vía a Guano, Riobamba, Chimborazo Ecuador. Teléfono: 0967278136. Email: ana.gonzalez@unach.edu.ec.

RESUMEN

La sepsis neonatal es una importante causa de morbimortalidad. Se realizó un proceso investigativo con el objetivo de describir la etiología y el patrón de susceptibilidad antimicrobiana de las bacterias aisladas más frecuentemente de los hemocultivos de neonatos con sepsis en el servicio de neonatología del Hospital General Docente de Ambato. La metodología empleada en esta investigación se basó en un estudio descriptivo, transversal y enfoque cuali-cuantitativo, empleando la técnica documental y el reporte de resultados como instrumento. De los 39 pacientes estudiados 64,10% fueron del género masculino. El 23,07% presentaron bajo peso y 33,33% una edad gestacional <37 semanas. El microorganismo más frecuente fue *Staphylococcus epidermidis* (51,28%) seguido de *Escherichia coli* (17,94%) y *Staphylococcus aureus* (15,38%). En relación al perfil de susceptibilidad antimicrobiana *S. epidermidis* y *S. aureus* se mostraron sensibles a linezolid y vancomicina en más del 80,00%, y presentaron alta resistencia a oxacilina (80,00 y 83,33%, respectivamente), estas cepas expresaron fenotípicamente el gen *mecA*. Las enterobacterias aisladas mostraron resistencia a amoxicilina/ácido clavulánico (61,53%), ampicilina/sulbactam (69,23%), ciprofloxacina (61,53%), ceftazidima (30,76%) y cefotaxima (38,46%). Además, cinco cepas de *E. coli* y *Klebsiella pneumoniae* eran fenotípicamente productoras de beta lactamasas de espectro extendido. En conclusión, es necesario realizar estudios locales de vigilancia microbiológica en los hospitales, con el fin de identificar los patógenos multirresistentes involucrados en las infecciones neonatales, reconocer los brotes y monitorizar

los cambios que ocurren a través del tiempo; los cuales influyen finalmente, en la elección de los tratamientos empíricos.

Palabras clave: sepsis, neonato, antimicrobiano.

ABSTRACT

Neonatal sepsis is a major cause of morbidity and mortality. The investigative process was carried out to describe the etiology and antimicrobial susceptibility pattern of the bacteria most frequently isolated from blood cultures of neonates with sepsis in the neonatology service of the Ambato General Teaching Hospital. The methodology used in this research was based on a descriptive, cross-sectional study and a quali-quantitative approach, using the documentary technique and the report of results as an instrument. 39 patients were studied, 64.10% of them were male. 23.07% had low weight and 33.33% had a gestational age <37 weeks. The most frequent microorganism was *Staphylococcus epidermidis* (51.28%), followed by *Escherichia coli* (17.94%) and *Staphylococcus aureus* (15.38%). In relation to the antimicrobial susceptibility profile, *S. epidermidis* and *S. aureus* were sensitive to linezolid and vancomycin in more than 80.00% and presented high resistance to oxacillin (80.00 and 83.33%, respectively), these strains phenotypically expressed the *mecA* gene. Isolated Enterobacteriaceae showed resistance to amoxicillin / clavulanic acid (61.53%), ampicillin / sulbactam (69.23%), ciprofloxacin (61.53%), ceftazidime (30.76%) and cefotaxime (38.46%). Furthermore, five strains of *E. coli* and *Klebsiella pneumoniae* were phenotypically producers of extended spectrum beta lactamases. In conclusion, it is necessary to perform local microbiological surveillance studies in hospitals in order to identify multi-resistant pathogens involved in neonatal infections, recognize outbreaks and monitor the changes that occur over time, which influence the choice of empirical treatments.

Keywords: Sepsis, Neonate, Antimicrobial.

INTRODUCCIÓN

La sepsis neonatal se define como un cuadro clínico caracterizado por la presencia de un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) con la manifestación de dos o más signos como: Taquipnea (FR >60), taquicardia: frecuencia cardíaca >2 DS, inestabilidad térmica (<36 o >37,9°C), llenado capilar >3 segundos, conteo de leucocitos <4.000 o >34.000, proteína C reactiva (PCR) positiva y fiebre.⁽¹⁾

Según su momento de inicio la sepsis se clasifica en temprana, cuando aparece durante las primeras 72 horas desde el nacimiento y en tardía después de 72 horas. La primera se ha asociado a factores de riesgo como transmisión materno-fetal, el nacimiento, o por procedimientos invasivos durante la gestación; la segunda se ha asociado con procedimientos hospitalarios como líneas vasculares, procedimientos invasivos e infusiones.⁽²⁾

Las Unidades de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) son áreas de atención dinámica que reciben pacientes con disímiles factores de riesgo que predisponen a la sepsis neonatal. Esta enfermedad representa un desafío para los servicios de neonatología en todo el mundo pues, a pesar de los avances en la terapia antimicrobiana, cobra importancia el conocimiento de los factores de riesgo que llevan al desarrollo de una sepsis por su relación con altas tasas de morbilidad y mortalidad.⁽³⁾ La tasa de incidencia de sepsis neonatal en los países desarrollados se encuentra entre el 0,6 y el 1,2% de los nacidos vivos, pero en aquellos en vías de desarrollo pueden alcanzar entre el 20 y el 40%.⁽⁴⁾

Los patógenos causantes de sepsis neonatal de aparición temprana pueden invadir el torrente sanguíneo del neonato directamente por la adquisición transplacentaria del agente infeccioso durante una bacteriemia materna o más frecuente por exposición al líquido amniótico infectado, o por el contacto con secreciones vaginales, cuello uterino o canal vaginal, colonizados por microorganismos patógenos. Por lo tanto, el bebé puede adquirir la infección, en el útero o durante el nacimiento. Los microorganismos más frecuentemente asociados con la sepsis temprana incluyen a *Streptococcus* Grupo B, *E. coli* y *Listeria monocytogenes*, entre otros.⁽⁵⁾

Otra forma de presentación está relacionada con la colonización de la piel y las membranas mucosas por patógenos nosocomiales adquiridos a través de las manos del personal hospitalario o durante procedimientos diagnósticos y terapéuticos.⁽⁶⁾ Los microorganismos como: *S. aureus*, *S. epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Candida sp.*, constituyen las principales causas etiológicas de la sepsis tardía.⁽⁷⁾

En la actualidad, *S. epidermidis* es el microorganismo patógeno más frecuentemente relacionado con las infecciones adquiridas en las unidades neonatales; afectan por lo general, a neonatos de muy bajo peso que requieren diferentes técnicas invasivas para su tratamiento.⁽⁸⁾

Entre los factores que aumentan el riesgo de adquirir una sepsis neonatal, se encuentran la prematuridad, bajo peso al nacer, dispositivos invasivos y el uso inadecuado de antibióticos.^(9,10)

La mortalidad se ha incrementado especialmente en los neonatos pretérmino, esto también, es un indicador de las condiciones del parto, embarazo y control prenatal. En la población esto se relaciona de forma directa con el nivel socioeconómico, la oportunidad y calidad de atención de los servicios de salud.⁽⁵⁾

El diagnóstico de sepsis neonatal, es un desafío debido a los síntomas clínicos variables y no específicos y la dificultad de evaluar marcadores de infección en la etapa inicial. En la práctica clínica, el tratamiento se complica por la falta de sensibilidad de los cultivos bacterianos, así como de marcadores diagnósticos precisos.⁽¹¹⁾ El tratamiento con antibióticos también se complica cada vez más por la aparición de resistencia bacteriana, que se ha convertido en un verdadero reto en los centros hospitalarios;⁽¹²⁾ por lo que, es importante reconocer los patógenos comunes y la susceptibilidad relacionada con los antimicrobianos para cada hospital.

Además, es crucial monitorear dinámicamente la epidemiología local de la sepsis neonatal para detectar cualquier cambio en los patrones de infección y susceptibilidad a los fármacos.⁽⁷⁾ Es por esto que, el presente estudio tiene como objetivo describir la etiología y el patrón de susceptibilidad antimicrobiana de los microorganismos aislados de los hemocultivos de neonatos con diagnóstico de sepsis hospitalizados en el servicio de neonatología del Hospital General Docente de Ambato, durante el período enero-junio 2018.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio de tipo no experimental, descriptivo transversal, con enfoque cuantitativo. La población estuvo integrada por 39 historias clínicas de pacientes hospitalizados en el Servicio de Neonatología del Hospital General Docente Ambato, durante el período enero - junio de 2018, con reportes de laboratorio clínico de hemocultivos positivos para crecimiento bacteriano. En esa institución, el procesamiento microbiológico de muestras de sangre se llevó a cabo mediante previa asepsia de la zona seleccionada con alcohol etílico o isopropílico al 70%, y la extracción se realizó por venopunción. Luego, se dispensó 0,5 ml de sangre en el medio de cultivo líquido con anticoagulante, previo al flameo con el mechero del orificio del envase que contiene el medio de cultivo, los que se incubaron a 37°C por un período máximo de 7 días, haciendo subcultivo a ciegas en agar sangre a los 3,5 y 7 días. A las colonias que crecieron en ese cultivo se les realizó la coloración de Gram, las pruebas bioquímicas de identificación y la de susceptibilidad por el método de difusión del disco en agar.^(13,14)

Los investigadores indagaron acerca de variables demográficas y clínicas de interés para el estudio; además de aquellas relativas a los propios resultados de las pruebas de laboratorio clínico, utilizando las escalas estandarizadas internacionalmente.

Los datos fueron recopilados mediante la revisión de las correspondientes historias clínicas y organizados en una base de datos de Microsoft Excel. Esto último facilitó el respectivo procesamiento a través de análisis de frecuencias, cuyos resultados fueron resumidos empleando tablas y gráficos.

La normativa bioética nacional e internacional fue tomada en cuenta al solicitar la respectiva autorización a la dirección del hospital en que se desarrolló el estudio; los que permitieron el acceso a los datos de su archivo siempre que se respetara privacidad de la información personal reflejada en las historias clínicas. Los investigadores solo emplearon la información resultante con fines científicos y académicos.

RESULTADOS

Durante el periodo estudiado, al Servicio de Neonatología del Hospital General Docente Ambato ingresaron 172 neonatos que requirieron de examen de hemocultivo, de los cuales 39(22,67%) resultaron positivos para crecimiento bacteriano, constituyendo la población de estudio.

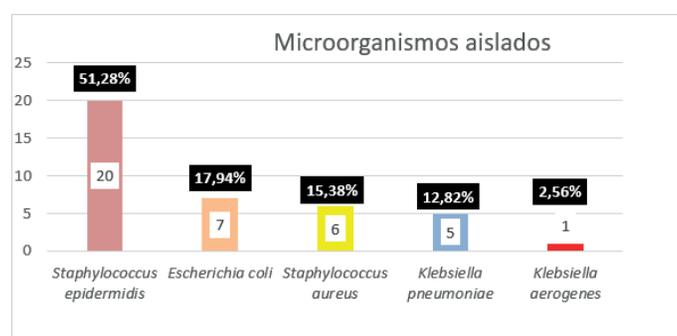
En el análisis de las variables demográficas y clínicas de los neonatos se apreció que el 64,10% correspondió al género masculino, el 33,33% fueron prematuros (parto con edad gestacional <37 semanas). Mientras que, un 23,07% resultó bajo peso al nacer (<1500 gr) (tabla 1).

Tabla 1. Características demográficas y clínicas generales de los pacientes

Variable (N=39)	Escala	No.	%
Género	Masculino	25	64,10
	Femenino	14	35,89
Peso al nacer	< 1500 g	9	23,07
	1500-2500 g	28	71,79
	> 2500 g	2	5,12
Edad gestacional	< 37semanas	13	33,33
	> 37semanas	26	66,66

Del total de hemocultivos procesados, 39 presentaron desarrollo bacteriano, de los que, se aislaron bacterias Gram positivas en un 66,66 %. Entre los principales agentes etiológicos de sepsis identificados se distinguen *S. epidermidis* (51,28%), seguido de *E. coli* (17,94%) y *S. aureus* (15,38%) (gráfica 1).

Gráfica 1. Microorganismos aislados frecuentemente de los hemocultivos de los neonatos con sepsis



En relación con perfil de susceptibilidad de las bacterias Gram positivas más frecuentemente aisladas se observó, que *S. epidermidis* y *S. aureus* presentaron altas tasas de resistencia a oxacilina (80,00% y 83,33%, respectivamente); también, presentaron niveles de resistencia superiores al 60% frente a clindamicina, eritromicina y ciprofloxacina. Mientras que se mostraron sensibles a linezolid y vancomicina en más de un 80% (tabla 2).

Tabla 2. Perfil de susceptibilidad de *S. epidermidis* y *S. aureus* aislados de los hemocultivos de neonatos con sepsis

Antibióticos	<i>S. epidermidis</i> (n=20)				<i>S. aureus</i> (n=6)			
	Sensible		Resistente		Sensible		Resistente	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%	Nº	%
Oxacilina	4	20,00	16	80,00	1	16,66	5	83,33
Clindamicina	11	55,00	9	45,00	2	33,33	4	66,66
Eritromicina	2	60,00	8	40,00	1	16,66	5	83,33
Ciprofloxacina	11	55,00	9	45,00	1	16,66	4	66,66
Linezolid	16	80,00	4	20,00	5	83,33	1	16,66
Vancomicina	16	80,00	4	20,00	5	83,33	1	16,66

Las enterobacterias aisladas mostraron mayor porcentaje de resistencia frente a amoxicilina/ácido clavulánico (61,53%), ampicilina/sulbactam (69,23%) y ciprofloxacina (61,53%). La frecuencia de resistencia fue menor del 40% para ceftazidima (30,76%), cefotaxima (38,46%) y meropenem (38,46%) (tabla 3).

Tabla 3. Perfil de susceptibilidad de las enterobacterias aisladas de los hemocultivos de neonatos con sepsis

Antibióticos (n=13)	Sensible		Resistente	
	Nº	%	Nº	%
Amoxicilina/ácido clavulánico	5	38,46	8	61,53
Ampicilina/sulbactam	4	30,76	9	69,23
Ceftazidima	9	69,23	4	30,76
Cefotaxima	8	61,53	5	38,46
Amikacina	6	46,15	7	53,84
Ciprofloxacina	5	38,46	8	61,53
Meropenem	8	61,53	5	38,46

DISCUSIÓN

La sepsis neonatal continúa siendo una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en neonatos a término y pretérmino.⁽¹⁵⁾ En las UCIN las infecciones asociadas a la atención de la salud constituyen un importante problema y su frecuencia tiende a aumentar, principalmente, por la mayor supervivencia de prematuros muy pequeños y la creciente complejidad de los tratamientos invasivos.⁽⁹⁾

Existen diversos factores de riesgo relacionados con sepsis neonatal, algunos propios del neonato y otros asociados a su atención. Entre ellos se encuentran la prematuridad, el bajo peso al nacer, los dispositivos invasivos y el uso inadecuado de antibióticos. Un factor muy importante que debe estar en constante vigilancia es el adecuado lavado de manos por parte del personal de salud, conocer y establecer las medidas de aislamiento y tener una buena adherencia a los protocolos de asepsia y desinfección.⁽¹⁰⁾

Los neonatos con sepsis son en su mayoría pacientes prematuros con una alta frecuencia de necesidad de intervenciones y de dispositivos médicos invasivos, lo que se traduce en una mayor estancia hospitalaria y con ello la presencia de infecciones.^(3,16) En este estudio, la prematuridad se presentó en 13 pacientes (33,33%). En el estudio realizado por Arias et al.⁽¹⁰⁾ en la UCIN del Hospital de San José de Bogotá, Colombia, se reporta un porcentaje superior el 68% de los neonatos tenían una edad gestacional menor de 37 semanas.

En esta investigación los neonatos del género masculino (64,10%) fueron los más afectados, lo que concuerda con lo descrito por Arias et al.,⁽¹⁰⁾ no obstante, otros trabajos reportan al género femenino como el más afectado.^(16,17)

Los microorganismos aislados con mayor frecuencia en sepsis neonatal asociados a cuidados de la salud son especies de *Staphylococcus* o enterobacterias, para estas bacterias, el medio hospitalario es un ambiente que favorece la adquisición y transmisión de genes de resistencia debido a la presión selectiva que ejercen los antibióticos.^(17,18) Los mecanismos de resistencia como la producción de betalactamasas de espectro extendido (BLEE) en especies de *Klebsiella* o la resistencia a meticilina en *Staphylococcus spp.*, pueden causar fracasos terapéuticos.^(18,19)

La bacteria más frecuentemente, relacionada a sepsis en el presente estudio, fue *S. epidermidis*, lo que coincide con lo reportado, en otras investigaciones, donde se informa a este microorganismo como principal patógeno, sobre todo en las unidades neonatales de cuidados intensivos, debido a su alta resistencia a meticilina (>85 %).^(17,19)

La mayor frecuencia de aislados de *S. epidermidis* se debe probablemente al uso de procedimientos invasores que causan disrupción en la barrera cutánea, así como a la inmadurez inmunológica del neonato y la estancia prolongada en UCIN;⁽²⁰⁾ este hallazgo coincide con la literatura médica actual, que encuentra un predominio importante de este agente causal. Los porcentajes de aislados de *Staphylococcus* coagulasa negativa varían según los diferentes autores, pero todos parecen coincidir en que, es el agente más frecuentemente encontrado en casos de sepsis neonatal tardía.^(17,20,21)

En el presente estudio, las cepas de *S. epidermidis* y *S. aureus* reportadas en los hemocultivos mostraron altos porcentajes de resistencia a oxacilina y expresaron fenotípicamente el gen *mecA* que confiere resistencia todos los antibióticos betalactámicos (los más utilizados en neonatología) dificultando así el tratamiento de los neonatos. Similares resultados se han reportado en otros estudios realizados en México,⁽²⁰⁾ Paraguay,⁽²¹⁾ Perú⁽²²⁾ y Nepal.⁽²³⁾

Aunque la tasa de resistencia de *S. epidermidis* y *S. aureus* a clindamicina, eritromicina y ciprofloxacina fue menor, es importante destacar, que estos antibióticos pueden tener efectos secundarios graves en el hígado, riñón, desarrollo de la audición y del cartílago, lo que los convierte en una elección inapropiada para los neonatos.⁽²⁴⁾

Es importante destacar, que las bacterias antes mencionadas presentaron una alta tasa de susceptibilidad a vancomicina y linezolid; hallazgos similares se informan en otras unidades de cuidados intensivos neonatales.^(23,25) Los glicopéptidos como vancomicina y linezolid son los fármacos más eficaces y económicos para tratamiento de infecciones estafilocócicas. Sin embargo, se ha reportado resistencia en cepas de *Staphylococcus*; por lo que, su uso racional en ambientes hospitalarios es de gran importancia para reducir y/o posponer la aparición de cepas resistentes.^(26,27)

Por otro lado, las enterobacterias reportadas en los hemocultivos positivos de los neonatos *E. coli* y *K. pneumoniae* fueron informadas con menos frecuencia que las bacterias Gram positivas, no obstante, se señala que dichas bacterias se encuentra en las superficies de mobiliarios y una vez allí instaladas su erradicación es difícil de lograr, pudiendo provocar brotes o casos esporádicos en los servicios de neonatología.⁽²⁰⁾

Es importante señalar que en estudios llevados a cabo en diferentes UCIN a nivel mundial se ha descrito la presencia de enterobacterias principalmente *K. pneumoniae* resistente a múltiples antibióticos y productora de BLEE,^(20,21,27,28) En este estudio, 5 cepas de *E. coli*⁽²⁾ y *K. pneumoniae*⁽³⁾ fueron fenotípicamente productoras de BLEE. Estas bacterias circulan en unidades de cuidados intensivos hospitalarios ocasionando brotes.^(29,30)

Las BLEE son enzimas que tienen la capacidad de inactivar penicilinas, monobactámicos y cefalosporinas y se transmiten a través de plásmidos entre bacterias de esta o de diferente especie.^(31,32) En países en vía de desarrollo, donde una de las principales etiologías de sepsis neonatal son enterobacterias, este mecanismo de resistencia cobra importancia por las implicaciones desfavorables sobre la morbilidad y/o mortalidad neonatal.^(33,34)

Por otro lado, la literatura médica menciona que la resistencia de enterobacterias especialmente *K. pneumoniae* a carbapenémicos es un factor negativo que va en aumento, lo que coincide con los resultados obtenidos de los reportes de los hemocultivos positivos donde más del 30% de las enterobacterias fueron resistentes a meropenem,^(29,35-37) esta resistencia podría ser ocasionada por uso descontrolado de los carbapenemos haciendo que la epidemiología local esté variando hacia bacterias cada vez más resistentes.

CONCLUSIONES

- El microorganismo más frecuentemente reportado de los hemocultivos de los neonatos con sepsis fue *S. epidermidis* con un 80 % de resistencia para oxacilina y fenotipo metilino resistente.
- La información que proporciona este estudio enfatiza la necesidad de llevar a cabo estudios locales de vigilancia microbiológica en los hospitales de Ecuador, con el propósito de identificar los microorganismos involucrados y sus patrones de resistencia en las infecciones neonatales, reconocer los brotes y monitorizar los cambios que ocurren a través del tiempo; los cuales influyen finalmente, en la elección de los tratamientos empíricos.

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

Declaración de contribución

Leonela Zamora realizó la búsqueda de información, levantamiento de los datos y trabajó en la redacción del artículo.

Ana Carolina González trabajó en el diseño metodológico, procesamiento de los resultados y discusión de los resultados.

Rosa Cruz y María del Carmen Cordovéz participaron en la redacción del artículo y en la discusión de los resultados.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wynn JL. Defining neonatal sepsis. *Curr Opin Pediatr* [Internet]. 2016 [citado 2020 Sep 16]; 28(2): 135–140. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4786443/>.
2. Krajčinović SS, Doronjski A, Barišić N, Stojanović V. Risk factors for neonatal sepsis and method for reduction of blood culture contamination. *Malawi Med J* [Internet]. 2015 [citado 2020 Sep 23]; 27(1): 20-4. Disponible en: <https://www.ajol.info/index.php/mmj/article/view/116232>.
3. Clemades-Méndez AM, Ariz-Milián OC, Faure-Guerra J, Pérez-Martínez Y, Darias Kochetkova A, Kedisobua-Clemades EA. Factores de riesgo perinatales en la sepsis neonatal. Estudio de tres años. *Acta Méd Centro* [Internet]. 2019 [citado 2020 Oct 27]; 13(1): 20-29. Disponible en: <http://www.revactamedicacentro.sld.cu/index.php/amc/article/view/931/1257>.
4. Hernández-Pérez I, Montes de Oca-Domínguez M, Causa-Palma N, Ruiz-Silva M, González-Pimentel D. Caracterización clínico-epidemiológica de recién nacidos admitidos por sepsis temprana. *Multimed* [Internet]. 2016 [citado 2020 Sep 21]; 20(4): 771-783. Disponible en: <http://www.revmultimed.sld.cu/index.php/mtm/article/view/274>.
5. Aríz-Milián OC, Clemades-Méndez AM, Faure-Guerra J, Pérez-Martínez Y, García-Benavides N, Mederos-Cabana Y. Sepsis neonatal de inicio precoz en una unidad de cuidados neonatales: gérmenes asociados. *Acta Méd Centro* [Internet]. 2019 [citado 2020 Sep 16]; 13(2): 151-9. Disponible en: <http://www.revactamedicacentro.sld.cu/index.php/amc/article/view/932/1265>.
6. Zea-Vera A, Turin CG, Ochoa TJ. Unificando los criterios de sepsis neonatal tardía: propuesta de un algoritmo de vigilancia diagnóstica. *Rev Peru Med Exp Salud Pública* [Internet]. 2014 [citado 2020 Sep 4]; 31(2): 358-363. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4320120/>.
7. Pérez-Santana Y, Clemades-Méndez AM, Mederos-Cabana Y, Navarro-Ruiz M, Arbelo Hernández I, Molina Hernández O. Sepsis neonatal grave en una unidad de cuidados intensivos. *Rev Cub Pediatr* [Internet]. 2015 [citado 2020 Oct 17]; 87(1): 50-60. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312015000100007&lng=es.

8. Bochod PY, Calandra T. Pathogenesis of sepsis: new concepts and implications for future treatment. *BMJ* [Internet]. 2013 [citado 2020 Oct 17]; 326(7383): 262-266. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/326/7383/262.full>.
9. Rojas MA, Efirid MM, Lozano JM, Bose CL, Rojas MX, Rondón MA, et al. Risk factors for nosocomial infections in selected neonatal intensive care units in Colombia, South America. *J Perinatol* [Internet]. 2005 [citado 2020 Oct 27]; 25: 537-541. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/7211353>.
10. Arias D, Romero H, Domínguez MC, Guzmán M, Mendoza AE. Caracterización de los pacientes con infección tardía del torrente sanguíneo en la Unidad Neonatal del Hospital de San José entre junio de 2014 y mayo de 2015. Serie de casos. *Repert Med Cir* [Internet]. 2016 [citado 2020 Sep 17]; 25(4): 252-257. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S012173721630084X>.
11. Hedegaard SS, Wisborg K, Hvas AM. Diagnostic utility of biomarkers for neonatal sepsis - a systematic review. *Infect Dis (Lond)* [Internet]. 2015 [citado 2020 Oct 29]; 47: 117-124. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/00365548.2014.971053>.
12. Ozmeral Odabasi I, Bulbul A. Neonatal Sepsis. *Med Bull Sisli Etfal Hosp* [Internet]. 2020 [citado 2020 Sep 27]; 54(2): 142-158. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32617051/>.
13. Velasco J, Araque M, Araujo E, Longa A, Nieves B, Ramírez A, Sánchez K, Velasco E. 2011. Manual Práctico de Bacteriología Clínica. Venezuela: CODEPRE. Disponible en: <http://www.serbi.ula.ve/serbiula/librose/pva/Libros%20de%20PVA%20para%20libro%20digital/Manual%20de%20Bacteriologia.pdf>.
14. Castellano-González MJ, Perozo-Mena AJ. Mecanismos de resistencia a antibióticos β -lactámicos en *Staphylococcus aureus*. *Kasmera* [Internet]. 2010 [citado 2020 Nov 11]; 38(1): 18-35. Disponible en: http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0075-52222010000100003&lng=es.
15. Gowda H, Norton R, White A, Kandasamy Y. Late-onset neonatal sepsis a 10-year review from North Queensland, Australia. *Pediatr Infect Dis Dis J* [Internet]. 2017 [citado 2020 Sep 25]; 36(9): 883-888. Disponible en: <https://www.ingentaconnect.com/content/wk/inf/2017/00000036/00000009/art00018>.

16. Burga-Montoya G, Luna-Muñoz C, De La Cruz-Vargas J. Factores de riesgo asociados a sepsis neonatal temprana en prematuros de un hospital Nacional Docente Madre Niño, 2017. *Rev Fac Med Hum J* [Internet]. 2019 [citado 2020 Ago 17]; 19(3): 35-42. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2308-05312019000300006&lng=es.
17. Ulloa-Ricárdez A, Salazar-Espino B. Epidemiología de infección neonatal temprana y tardía en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales. *Rev Hosp Jua Mex* [Internet]. 2019 [citado 2020 Sep 17]; 86(3): 110-115. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/juarez/ju-2019/ju193b.pdf>.
18. Kim YA, Park YS, Kim B, Seo YH, Lee K. Prevalence and Risk Factors for Extended-Spectrum β -Lactamase-Producing *Klebsiella pneumoniae* Colonization in Intensive Care Units. *Ann Lab Med* [Internet]. 2020 [citado 2020 Sep 27]; 40(2): 164-168. Disponible en: <https://www.annlabmed.org/journal/view.html?doi=10.3343/alm.2020.40.2.164>.
19. Pérez-Camacho P, et al. Características clínicas y paraclínicas de recién nacidos con sepsis en un hospital nivel IV en Cali, Colombia. *Infectio* [Internet]. 2018 [citado 2020 Sep 17]; 22(3): 141-146. Disponible en: <http://revistainfectio.org/index.php/infectio/article/view/725>.
20. Lona-Reyes JC, Verdugo-Robles MA, Pérez-Ramírez RO, Pérez-Molina JJ, Ascencio-Esparza EP, Benítez-Vázquez EA. Etiología y patrones de resistencia antimicrobiana en sepsis neonatal temprana y tardía, en una Unidad de Terapia Intensiva Neonatal. *Arch Argent Pediatr* [Internet]. 2015 [citado 2020 Oct 23]; 113(4): 317-323. Disponible en: <https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2015/v113n4a06.pdf>.
21. Samudio GC, Monzon R, Ortiz LM, Godoy GM. Sepsis neonatal tardía nosocomial en una unidad de terapia intensiva: agentes etiológicos y localización más frecuente. *Rev chil infectol* [Internet]. 2018 [citado 2020 Oct 17]; 35(5): 547-552. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182018000500547&lng=es.
22. Alvarado-Gamarra G, Alcalá-Marcos K, Abarca-Alfaro D, Bao-Castro V. Características microbiológicas y terapéuticas de la sepsis neonatal confirmada en un hospital de Lima, Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Public* [Internet]. 2016 [citado 2020 Oct 17]; 33(1): 74-82. Disponible en: <https://www.scielosp.org/article/rpmpesp/2016.v33n1/74-82/es/>.

23. Pokhrel B, Koirala T, Shah G, Joshi S, Baral P. Bacteriological profile and antibiotic susceptibility of neonatal sepsis in neonatal intensive care unit of a tertiary hospital in Nepal. *BMC Pediatrics* [Internet]. 2018 [citado 2020 Sep 17]; 18. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1186/s12887-018-1176-x>.
24. Ullah O, Khan A, Ambreen A, et al. Antibiotic sensitivity pattern of bacterial isolates of neonatal septicemia in Peshawar, Pakistan. *Arch Iran Med* [Internet]. 2016 [citado 2020 Sep 20]; 19(12): 866–869. Disponible en: <http://www.aimjournal.ir/Article/1104>.
25. Singh HK, Sharja P, Onkar K. Bacteriological profile of neonatal sepsis in neonatal intensive care unit (NICU) in a tertiary care hospital: prevalent bugs and their susceptibility patterns. *Eur J Pharmaceutical Med Res* [Internet]. 2016 [citado 2020 Oct 27]; 3(3): 241–245. Disponible en: http://www.ejpmr.com/admin/assets/article_issue/1457056566.pdf.
26. Pangercic A, Bukovski-Simonoski S, Barsic B. Lipopeptides and oxazolidinones—novel antibiotics in MRSA infection treatment. *Lijec Vjesn* [Internet]. 2010 [citado 2020 Oct 25]; 132(1): 11–13. Disponible en: <https://europepmc.org/article/med/20715711>.
27. Xiaoxia L, Xiangyu D, Peng S, Yiqing Z, Yidie H, Qin L, Jinmiao L, Zhiping L, Lin Z. Clinical features and antimicrobial susceptibility profiles of culture-proven neonatal sepsis in a tertiary children's hospital, 2013 to 2017. *Medicine* [Internet]. 2019 [citado 2020 Sep 17]; 98(12): 1-8. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6709008/>.
28. Oliveira P, Marques A, Prado M. Infecciones relacionadas con la asistencia a la salud en unidades de terapia intensiva neonatal: una revisión integradora. *Enferm Glob* [Internet]. 2017 [citado 2020 Oct 27]; 16(45): 508-536. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1695-61412017000100508&lng=es.
29. Berberiana G, Brizuela M, Rosanova MT, Travaglianti M, Mastroiani A, Reijtmanc V, Fiorilic G, Cruz D, Castro D. Infecciones por bacilos Gram-negativos multirresistentes en neonatología. *Arch Argent Pediatr* [Internet]. 2019 [citado 2020 Sep 25]; 117(1): 6-11. Disponible en: https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2019/2019_117_1.pdf#page=13.
30. Iovleva A, Doi Y. Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae. *Clin Lab Med* [Internet]. 2017 [citado 2020 Sep 27]; 37(2): 303-315. Disponible en: [https://www.labmed.theclinics.com/article/S0272-2712\(17\)30007-0/abstract](https://www.labmed.theclinics.com/article/S0272-2712(17)30007-0/abstract).
31. Ghafourian S, Sadeghifard N, Soheili S, Sekawi Z. Extended spectrum beta-lactamases: Definition, classification and epidemiology. *Curr Issues Mol Biol*. [Internet]. 2015. [citado 2020 Sep 27]; 17: 11-21. Disponible en: <https://www.caister.com/cimb/v/v17/11.pdf>.

32. Opal S, Pop-Vicas A. Molecular mechanisms of antibiotic resistance in bacterias. En: Mandell G, Bennett J, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 8th ed. Philadelphia: Elsevier; 2015. p. 235-251.
33. Ndir A, Diop A, Faye P M, Cissé M F, Ndoeye B, Astagneau P. Epidemiology and burden of bloodstream infections caused by extended-spectrum beta lactamase producing Enterobacteriaceae in a pediatric hospital in Senegal. *PLoS ONE* [Internet]. 2016 [citado 2020 Sep 30]; 11(2): 1-13. Disponible en: <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0143729>.
34. Marando R, Seni J, Mirambo M M, Falgenhauer L, Moremi N, Mushi M F, et al. Predictors of the extended-spectrum-beta lactamases producing Enterobacteriaceae neonatal sepsis at a tertiary hospital, Tanzania. *Int J Med Microbiol.* [Internet]. 2018 [citado 2020 Oct 03]; 308(7): 803-811. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1438422118301759>.
35. Le Doare K, Bielicki J, Heath PT, Sharland M. Systematic review of antibiotic resistance rates among gram negative bacteria in children with sepsis in resource-limited countries. *J Pediatric Infect Dis Soc* [Internet]. 2015 [citado 2020 Oct 12]; 4(1): 11-20. Disponible en: <https://academic.oup.com/jpids/article/4/1/11/919981?login=true>.
36. Petrosillo N, Giannella M, Lewis R, Viale P. Treatment of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*: the state of the art. *Expert Rev Anti Infect Ther* [Internet]. 2013 [citado 2020 Sep 27]; 11(2): 159-177. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1586/eri.12.162>.
37. Chiotos K, Han JH, Tamma PD. Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae infections in children. *Curr Infect Dis Rep* [Internet]. 2016 [citado 2020 Sep 30]; 18(1). Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs11908-015-0510-9>.

Recibido: 19 de agosto de 2021

Aprobado: 24 de octubre de 2021